

REVISIONES

Genética de la enfermedad celiaca

A. BLANCO, E. ARRANZ, A. NIETO y J. J. TELLERÍA

La enfermedad celiaca (EC) aparece en un 10% de los familiares en primer grado y en el 70% de los gemelos monocigóticos (1). La incidencia familiar prueba su base genética, pero la coincidencia no es total, ni siquiera es completa entre gemelos monocigóticos, indicando que los condicionantes ambientales también influyen. La diferente frecuencia entre unos y otros países y las variaciones ocurridas a lo largo de años en países como Suecia, donde la EC se multiplicó por 3, también son argumentos a favor de los factores no-genéticos (2, 3), que podrían ser de carácter dietético, pero también ser víricos (4, 5, 6). La asociación entre EC y sistema HLA es un hecho, sin embargo la enfermedad aparece sólo en un 30% de los hermanos con genes HLA similares a los del enfermo, cifra muy inferior al 70% de los gemelos monocigóticos. Por consiguiente, otros genes, no incluidos en el tipaje habitual de HLA, influyen también.

COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (CMH)

En 1931 Landsteiner descubrió los grupos sanguíneos y su influencia en las transfusiones. Luego se describieron las leucoaglutininas en pacientes transfundi-

dos por agranulocitosis (7). En la misma línea se supuso que debería haber otros antígenos tisulares que determinasen la supervivencia de los injertos (8). En 1975 se aceptó el término de Sistema HLA (Human Leucocyte Antigens) (9) y desde entonces se fueron descubriendo sus antígenos y los genes que los regulan. Se localizan en un área relativamente reducida del brazo corto del cromosoma 6 (10). En esta región de unos 4 centiMorgan o más exactamente 3 millones de pares de bases (11) se localizan los genes que determinan la enorme pluralidad de las moléculas HLA.

Moléculas del sistema HLA

Las moléculas de clase I tienen una cadena α , que es una glicoproteína transmembrana, con 3 dominios extracelulares, y una molécula de β 2-microglobulina, que está codificada fuera del cromosoma 6, en el 15. En el dominio 1 de la cadena α radica la variabilidad alélica, porque la β 2-microglobulina es constante. Ambas cadenas están unidas por un enlace no covalente (7).

Los antígenos de clase II están formados por dos glicoproteínas transmembrana con 2 dominios extracitoplasmáticos cada una. La variabilidad alélica de la clase II del HLA reside principalmente en los

dominios 1, en especial de la cadena beta. Los heterodímeros de clase II muestran una homología estructural con los de la clase I, y con la región constante de las inmunoglobulinas, formando todos ellos una superfamilia molecular (11).

Nomenclatura

La primitiva nomenclatura del sistema HLA se hizo cuando las moléculas sólo se identificaban serológicamente. Además, los anticuerpos eran convencionales y sólo con los monoclonales se pudieron hacer ciertas diferencias antigénicas. Más adelante, al introducirse las técnicas genéticas se vio que aquella nomenclatura no se ajustaba a la realidad. Fue necesario rehacerla, intentando guardar equivalencias con la antigua para poder comparar estudios y resultados (12).

La nomenclatura del sistema HLA es compleja porque el propio sistema lo es. Hay muchos grupos, tipos y subtipos que comprende. Además los diferentes determinantes fueron descritos con técnicas distintas, serológicas y genéticas, no siempre compatibles. Finalmente se continúan descubriendo nuevos genes y variantes que se van añadiendo. Cuando se lee un artículo científico sobre HLA, dependiendo del año de su edición, la nomenclatura puede variar. Para obviar estas dificultades, hay un Comité de Nomenclatura que se reúne periódicamente, cada 2 años y aprueba los nuevos determinantes descubiertos. Sólo se aceptan los nuevos determinantes cuando se comprueba que corresponden a una reconocida secuencia DNA (13).

Se utiliza la abreviatura HLA (Human Leucocyte Antigen) y se añade una letra dependiendo del respectivo locus: A, B, C y D que tiene los subtipos DR, DP y DQ (12). La actual nomenclatura de los genes incluye en primer lugar la letra del grupo (A, B, C, etc.) y a continuación un número de 4 cifras que comienza por el del

gen (01, 02, etc.) y sigue con otros dos dígitos dependiendo del alelo (01, 02, 03, etc.) (14). Así, obtendremos designaciones como las siguientes: A*0101, sólo hay un alelo para el gen A1, pero hay 12 para el A2: A*0201, A*0202, A*0203, A*0204, A*0205, A*0206, A*0207, A*0208, A*0209, A*0210, A*0211, A*0212. (Tabla I).

Significado del sistema HLA

Al valorar el papel del sistema HLA en relación a cualquier patología nos encontramos con dificultades. En primer lugar el número de genes es grande (HLA-A, -B, -C, -DR, -DP, -DQ) y además tienen un alto polimorfismo (12). Estos alelos se combinan en un individuo determinado, originando muchísimas variaciones. Las combinaciones no ocurren al azar y las asociaciones tienen frecuencias variables. A este fenómeno se le llama desequilibrio de ligamiento, y se gestó durante la evolución de la especie, quizás por favorecer o desfavorecer, la supervivencia de individuos con determinados haplotipos (11, 15). Cuando una enfermedad se supone asociada a un gen HLA, es problemático decir si la asociación ocurre con dicho gen o con cualquier otro en desequilibrio de ligamiento con él. (Tabla II).

La coincidencia de dos genes HLA puede ocurrir heredándose ambos en el mismo cromosoma, situación CIS, o estando cada uno en diferente cromosoma, situación TRANS. La implicación de una y otra situación no está totalmente aclarada.

Funciones de las moléculas HLA-II

Las moléculas HLA de clase II sirven para presentar antígenos, tanto exógenos como endógenos, a otras células (8). Se unen a ellos en los endosomas y luego los transportan a la superficie celular (16). En el transporte intracelular participan otras moléculas codificadas por genes también incluidos en la región HLA-II, son

TABLA I. ALELOS HLA.DQ

Alelos	Especificidad Serológica	Especificidad Celular (Cel. T)	Equivalente Previo
DQA1*0101	—	Dw1.w9	DQA 1.1, 1.9
DQA1*0102	—	Dw2.w21.w19	DQA 1.2, 1.19, 1.AZH
DQA1*0103	—	Dw18.w12.w8.Dw'FS'	DQA 1.3, 1.18. DRw8-DQw1
DQA1*0104	—	—	—
DQA1*0201	—	Dw7.w11	DQA 2, 3.7
DQA1*03011	—	Dw4.w10.w13.w14.w15	DQA 3, 3.1. 3.2
DQA1*03012	—	Dw23	DQA 3, 3.1. 3.2, DR9-DQw3
DQA1*0302	—	Dw23	DQA 3, 3.1. 3.2, DR9-DQw3
DQA1*0401	—	Dw8.Dw'RSH'	DQA 4.2, 3.8
DQA1*0501 ^c	—	Dw3.w5.w22	DQA 4.1, 2
DQA1*05011	—	Dw3	DQA 4.1, 2
DQA1*05012	—	Dw5	DQA 4.1, 2
DQA1*05013	—	Dw22	DQA 4.1, 2
DQA1*0601	—	Dw8	DQA 4.3
DQB1*0501	DQ5(1)	Dw1	DQB 1.1, DRw10-DQw1.1
DQB1*0502	DQ5(1)	Dw21	DQB 1.2, 1.21
DQB1*05031	DQ5(1)	Dw9	DQB 13, 1.9, 1.3.1
DQB1*05032	DQ5(1)	Dw9	DQB 13, 1.9, 1.3.2
DQB1*0504	—	—	DQB 1.9
DQB1*0601	DQ6(1)	Dw12,w8	DQB 1.4, 1.12
DQB1*0602	DQ6(1)	Dw2	DQB 1.5, 1.2
DQB1*0603	DQ6(1)	Dw18, dw'FS'	DQB 1.6, 1.18
DQB1*0604	DQ6(1)	Dw19	DQB 1.7, 1.19
DQB1*0605	DQ6(1)	Dw19	DQB 1.8, DQBSLE, 1.19b
DQB1*0606	—	—	DQB1*WA1
DQB1*0201	DQ2	Dw3,w7	DQB 2
DQB1*0301	DQ7(3)	Dw4,w5,w8,w13	DQB 3.1
DQB1*0302	DQ8(3)	Dw4.w10.w13.w14	DQB 3.2
DQB1*03031	DQ9(3)	Dw23	DQB 3.3
DQB1*03032	DQ9(3)	Dw23, w11	DQB 3.3
DQB1*0304	DQ7(3)	—	DQB1*03HP, *03new
DQB1*0401	DQ4	Dw15	DQB 4.1, Wa
DQB1*0402	DQ4	Dw8,Dw'RSH'	DQB 4.2, Wa

TABLA II. DESEQUILIBRIOS DE LIGAMIENTO DQ-DR EN LA RAZA BLANCA

DQ1 - DR1
DQ1 - DR2
DQ1 - DR6
DQ1 - DR10

DQ2 - DR3
DQ2 - DR7

DQ3 - DR4
DQ3 - DR5
DQ3 - DR9

las moléculas TAP (transporter associated with antigen processing) y LMP (large multifunctional protease). La unión de los péptidos a diferentes moléculas de HLA fue muy estudiada y recientemente se probó definitivamente también para DQ y concretamente para la molécula implicada en la EC, la DQ α 1*501 / DQ β 1*0201 (17). Así, en la vida postnatal las moléculas HLA-II resultan decisivas para decidir la respuesta inmune contra determinados antígenos. Durante la vida fetal el papel de las moléculas HLA-II es muy distinta. Se cree que tiene otra función, también con repercusión inmune. En el timo fetal las células que presentan antígenos propios son eliminados y por consiguiente decidirían el repertorio celular T del futuro organismo maduro.

Técnicas de tipaje

Históricamente el sistema HLA se estudió con anticuerpos para identificar antígenos. Esta tecnología resultó imperfecta. Algunos antígenos, al principio supuestamente específicos, fue necesario separarlos luego en diferentes especificidades (1). Aunque el descubrimiento de los anticuerpos monoclonales mejoró los resultados, no solucionó totalmente el problema. La posibilidad de enfocar el estudio directamente hacia los genes HLA, en lugar de hacerlo a las proteínas que codifican supuso un avance fundamental.

Mediante estudios genéticos se consiguió una mayor especificidad en los resultados, además, comparando datos genéticos con información antigénica, se vio que una misma molécula con el mismo determinante antigénico podía estar producida por genes distintos. Parece que el estudio serológico sólo da una información parcial (18). Actualmente es necesario usar técnicas genéticas de tipaje HLA, ya que las serológicas no bastan para explicar la asociación entre enfermedad y HLA. (Tabla III).

Asociación entre enfermedad y sistema HLA

Ciertas enfermedades ocurren con más, o menos, frecuencia en individuos con determinados genes HLA, particularmente del locus D del cromosoma 6 humano (19). La asociación no implica necesariamente una causa genética y un determinado HLA puede ser necesario para que se produzca una enfermedad que es causada por otro gen que ni siquiera está en el cromosoma 6. Las enfermedades asociadas a los antígenos HLA suelen mostrar ciertas peculiaridades. Tienen patogenia oscura y patrón hereditario, aunque con débil penetrancia. Se acompañan de anomalías inmunológicas, preferentemente autoinmune. No tienen repercusión sobre la reproducción, o es muy pequeña (12). Por muy estrecha que sea la asociación, un determinado haplotipo HLA nunca es suficiente para provocar la enfermedad. Mas del 90% de los individuos que los portan serán sanos toda su vida.

Causas de la asociación HLA-enfermedad

No se conoce bien el papel de los genes HLA en la patogenia de ciertas enfermedades, aunque se avanzó mucho sobre la cuestión (20, 21).

HLA como marcador de otro gen. En los ratones hay un gen de la respuesta inmune (I_r) que determina la intensidad de la respuesta y la posibilidad de producir determinadas lesiones inmunes. En el hombre se buscó un gen equivalente sin éxito (12).

HLA como receptor de agentes etiológicos. Algunas moléculas HLA se comportarían como receptores, reaccionando preferentemente con ciertos agentes, especialmente virus, que provocarían la enfermedad (12). Esta hipótesis fue actualizada al descubrir Bjorkman y col. (22) la estructura tridimensional de la

TABLA III. ESPECIFICIDADES SEROLÓGICAS DR Y DQ ASOCIADAS A LOS GENES DQA Y DQB

	DQA1*0101 (DQA 1.1)	DQA1*0102 (DQA 1.2)	DQA1*0103 (DQA 1.3)	DQA1*0201 (DQA 2)	DQA1*0301 (DQA 3)	DQA1*0501 (DQA 4.1)	DQA1*0401 (DQA 4.2)	DQA1*0601 (DQA 4.3)
DQB1*0501 (DQB 1.1)	DQ5 DR1-D1				DQ5 DR10			
DQB1*0502 (DQB 1.2)		DQ5 DR16(2)						
DQB1*0503 (DQB 1.3)	DQ5 DR14(6)							
DQB1*0601 (DQB 1.4)			DQ6 DR15(2)					
DQB1*0602 (DQB 1.5)		DQ6 DR15(2)						
DQB1*0603 (DQB 1.6)			DQ6 DR13(6)					
DQB1*0604 (DQB 1.7)		DQ6 DR13(6)						
DQB1*0201 (DQB 2)				DQ2 DR7-D17		DQ2 DR17(3)		
DQB1*0301 (DQB 3.1)					DQ7 DR4-D4, 13	DQ7 DR11(5), DR16		DQ7 DR8
DQB1*0302 (DQB 3.2)					DQ8 DR4-D4			
DQB1*0303 (DQB 3.3)				DQ9 DR7-D11	DQ9 DR9-D23			
DQB1*0401 (DQB 4.1)					DQ4 DR4-DD15			
DQB1*0402 (DQB 4.1)							DQ4 DR18(3)	

* En sombreado figuran los genes DQA1*0501 / DQB1*0201 implicados en la enfermedad celiaca
 * Nomenclatura de la OMS. Entre paréntesis figura la nomenclatura previa de los genes
 * Se incluyen las especificidades serológicas HLA-DR halladas en desequilibrio con el respectivo DQ

molécula HLA, que forman una especie de «gruta», donde se sitúa el antígeno que va a ser presentado a los linfocitos CD4+ (HLA-II) o CD8+ (HLA-I). La conformación de la «gruta» varía según la composición polipéptidica de la cadena HLA (12). Se descubrió que las moléculas HLA relacionadas con la diabetes insulín dependien-

te tienen una circunstancia común: las que no entrañan riesgo tienen siempre un ácido aspártico en la posición 57, pero falta en las asociadas a la enfermedad. El mecanismo por el que un simple aminoácido influye en la asociación HLA-enfermedad está en estudio. Este aminoácido podría impedir la reacción de la

molécula con un péptido dañino que hipotéticamente causaría la diabetes. La hipótesis es simple, pero la realidad podría ser más compleja y se especula con la posibilidad de que la inhibición se haga a nivel intercelular o en el propio timo, bloqueando la activación y proliferación de ciertas clonas celulares (21).

HLA como autoantígeno. Es una hipótesis de mimetismo molecular. La molécula HLA asociada a la enfermedad tendría una estructura idéntica a la de algún virus o agente patógeno. Debido a esta coincidencia, podrían ocurrir dos consecuencias. Según una alternativa no habría respuesta contra el virus o antígeno, que actuarían impunemente. Según otra, la respuesta sería de carácter autoinmune, porque también se dirigiría contra la molécula HLA (12).

ASOCIACIÓN HLA Y ENFERMEDAD CELIACA

La asociación de la EC con la molécula HLA-B8 de la clase HLA-I fue la primera que se probó. Luego fue con la DR3, dis-

cutiéndose si el haplotipo B8-DR3 confería o no una asociación más estrecha que sólo el gen DR3. Estos hallazgos se hicieron en países del norte de Europa, pero en Italia y España, la EC también se asoció además al DR5/DR7 (23, 24). Similares conclusiones se obtuvieron también en un estudio hecho en Argentina con celíacos de origen caucásico, con aumento de DQ2 (95,2%) y una disminución de DQ1 (25, 26). Los enfermos que no poseen ni el DR3 ni el DR5/DR7 son menos del 10%, y prácticamente todos ellos tienen el DR4 (27, 28, 29). (Fig. 1).

Desde 1982 se observó la asociación de la EC con un nuevo antígeno, el DQ2, casi siempre formando el haplotipo DR3-DQ2. La ausencia de DQ2 es rara y prácticamente todos estos casos son DR4-DQ3 (30). Más tarde, se propuso la asociación de EC con ciertos antígenos del gen DP, pero no fue comprobada en pacientes italianos, en los que el alelo DPB no añadía más riesgo a los alelos habituales DQA1*0501 / DQB1*0201 (31). Realmente, en esta población el alelo DPB1*0101 es más frecuente en los celíacos que en los

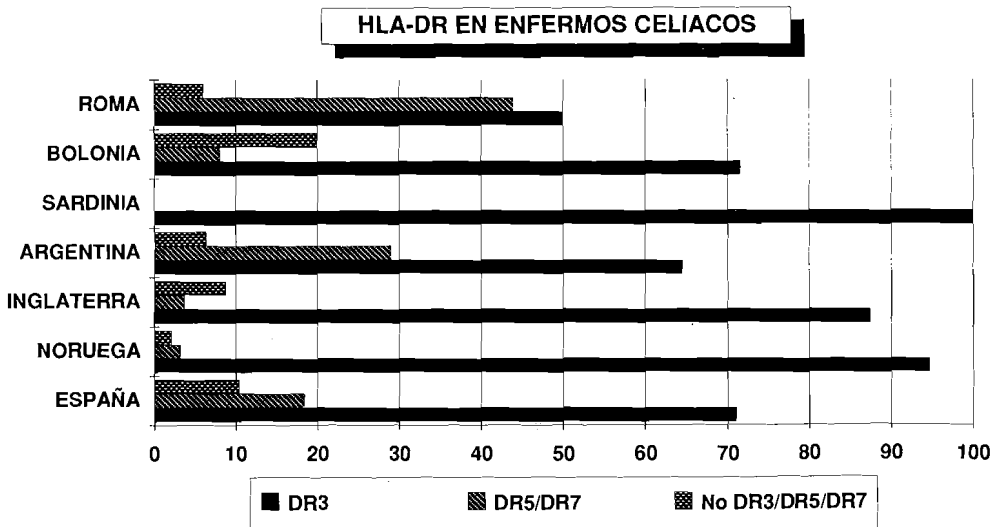


FIG. 1. La frecuencia de los antígenos DR3 y DR5/DR7 en enfermos celíacos varía bastante de unos países a otros.

sanos, pero se debe a un ligamiento con el DQ2, ya que la frecuencia es igual en los controles DQ2+, el gen DPB1*0101 (32).

El mejor conocimiento de los genes HLA explicó por qué la EC se asocia tanto al DR3, en el norte de Europa, como al DR5/DR7 en el sur. El DR3 se liga al DQ2 que es expresado por los genes DQA1*0501 y DQB1*0201. Mientras que el DR5 se liga al DQ7 codificado por los genes DQA1*0501 y DQB1*0301 y el DR7 al DQ2 codificado por los genes DQA1*0201 y DQB1*0201. Al comparar los haplotipos

en ambos ejemplos observamos que en el primer caso coinciden los genes DQA1*0501 y DQB1*0201 en el mismo cromosoma (posición CIS), mientras que en la situación DR5/DR7 también coinciden, pero cada uno en un cromosoma distinto (posición TRANS) (33). (Fig. 2).

Estudiamos los alelos del gen HLA-DQA1 por primera vez en celiacos de Castilla y León, confirmando la asociación del alelo DQA1*0501 con la EC también en nuestra región (34). Los resultados concordaron con los hallazgos en otras

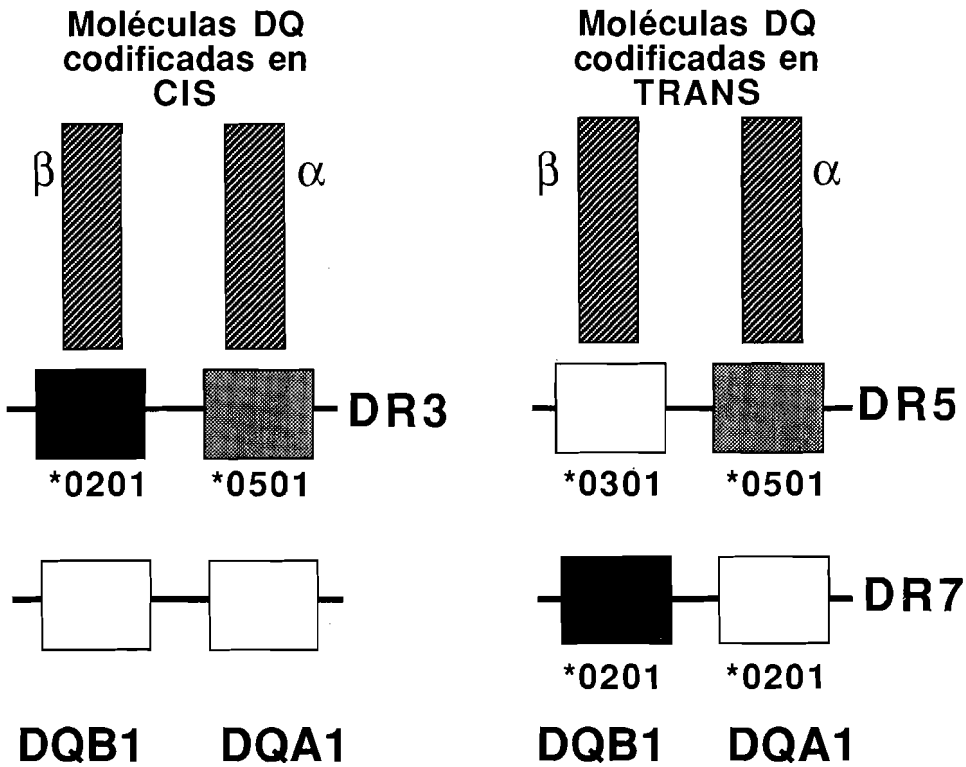


FIG. 2. Los individuos que tienen los genes DQ-A1*0501 Y DQ.B1*0201 en el mismo cromosoma (posición CIS) presentan un desequilibrio de ligamiento con el antígeno HLA-DR3. Por el contrario los que los presentan en cromosomas diferentes (posición TRANS) muestran la asociación con el DR5 y con el DR7. Esta circunstancia explica por qué los celiacos tienen una elevada frecuencia tanto del antígeno DR3, como del DR5/DR7

poblaciones del sur de Europa con la técnica de ssop (sequence specific oligonucleotide probe) (31, 35). Un estudio con población italiana tiene resultados semejantes a los nuestros (20). El alelo DQA1*0501 se presenta en nuestro estudio en un 97.3%, comparado con un 96% en los italianos. Sin embargo, las diferencias son mayores en los controles, el alelo DA1*0501 solo lo presentan un 40% de nuestra población frente a un 56% en la italiana, lo que modifica el riesgo relativo de la enfermedad. Por el contrario, concordamos en nuestros resultados respecto al alelo DQA1*0201, tanto en los porcentajes de celíacos como de los controles (20).

*Evidencia del papel de los genes DQA1*0501 y DQB1*0201*

Hay evidencias de la implicación de los genes DQA1*0501 y DQB1*0201 en la EC. epidemiológicamente son muchas las publicaciones que señalan incidencias superiores al 85-90% de este genotipo entre los celíacos (30, 36). El genotipo DQA1*0501 y DQB1*0201, aunque sea de forma excepcional, también se demostró en pacientes que no tenían ni el haplotipo DR3-DQ2, ni el DR5/DR7-DQ2. Apareciendo haplotipos más raros, como DR7-DQ2 / DR6-DQ7 o DR8-DQ2 o DR4-DQ2 / DR5-DQ7. Los haplotipos raros, pero siempre estando presente el genotipo DQA1*0501 y DQB1*0201, le sugieren un importante papel (15). Finalmente, que los genes DQA1*0501 y DQB1*0201 ocasionen el mismo riesgo de EC cuando están en el mismo cromosoma o en cromosomas separados indica su influencia directa, y no a través de otros genes cercanos.

*Efecto dosis de los genes DQA1*0501 y DQB1*0201*

El modelo de herencia, dominante o recesiva, de los genes HLA en la EC es muy debatido. En principio, los datos de 1982

publicados por Greenberg apoyan el modelo de herencia recesiva. Las múltiples observaciones recogidas sobre el efecto de los genes DQA1*0501 y DQB1*0201 en la susceptibilidad de la EC sugieren que su presencia en situación heterocigota es suficiente para facilitar la enfermedad y que su presencia duplicada, como homocigotos no le añade mayor riesgo. No obstante esta primera hipótesis no parece cumplirse exactamente en todas las poblaciones de enfermos estudiadas y en todas las circunstancias. Más tarde se defendió la hipótesis de que el gen DQB1*0201, pero no el DQA1*0501, en situación de homocigosis eleva el riesgo de EC, ya que apareció un número excesivamente elevado, para lo esperado, de homocigosis para DQB1*0201 en los celíacos (36). Por contra, este efecto dosis no parece ocurrir en la diabetes mellitus (37).

En un estudio realizado en 1994 en 62 pacientes de Cerdeña, se comunicó que entre los celíacos con clínica florida e inicio anterior a los 3 años de vida, los genes DQA1*0501 y DQB1*0201 en homocigosis era más frecuente que en celíacos oligosintomáticos y diagnosticados más tardíamente (38). Parece que el cuadro clínico de la EC puede influirse por el efecto dosis de los genes que le proporcionan susceptibilidad. En nuestra investigación no parece que ningún haplotipo, ni tampoco la presencia de DQA1*0501 en homocigosis aporte una asociación más fuerte a la EC que la que presenta este alelo por sí solo. Dudamos que algún alelo DQA1 pueda ejercer un efecto de dosis sobre la susceptibilidad a padecer la EC, aunque es posible que lo ejerza el alelo DQB1.

*Limitaciones al papel de los genes DQA1*0501 y DQB1*0201*

El papel de los genes DQA1*0501 y DQB1*0201 en la EC es limitado. En primer lugar hay celíacos, aunque pocos, que no

muestran estos genes y en segundo lugar, miles de personas sanas los tienen y no llegan a enfermar nunca. Una posible explicación es que otros genes relacionados con el sistema HLA pudieran también añadir susceptibilidad para la EC. En un primer momento se prestó atención a los genes TAP1 y TAP2, pero hasta el momento no hay pruebas definitivas de su influencia sobre la susceptibilidad o la resistencia en la EC (39) aunque sí se comunicaron asociaciones entre la EC y los genes HLA de clase II y los TAP2 (28). Otros genes, incluso alejados del sistema HLA y del cromosoma 6, pudieran también influir pero hasta ahora son desconocidos.

Actualmente se estudia atentamente los enfermos celíacos carentes del haplotipo habitual DQA1*0501 y DQB1*0201. Parece que muchos de ellos son positivos para DR4 y asocian casi siempre el DQB1*0302 que podría ser el que les proporciona la susceptibilidad para la EC en este subgrupo (28). Incluso podrían constituir una variante de la EC porque sus tasas de anticuerpos antigliadina tienden a ser más bajas que en los pacientes.

Normalidad de los genes HLA

Otra cuestión planteada es dilucidar si los genes asociados a la EC (B8, DR3, DQ2) son normales o muestran alguna mutación. Algún autor comunicó alteraciones en el tamaño de los genes, determinadas por RFLP (restriction fragment length polymorphism) cercanos al gen DQA1 (40), pero no fue comprobado por otros autores y la actual idea es que las variantes alélicas del HLA presentadas por los enfermos celíacos son totalmente normales.

*Valor práctico de la asociación DQA1*501 y DQB1*0201 y EC*

El estudio de genes HLA en la EC tiene un valor práctico. Nos sirve, junto con la

clínica, para sugerir su diagnóstico. En los familiares es útil para prevenir el desarrollo de los síntomas clínicos con afectación intestinal. Una vez realizado el tipaje de los familiares, si presentan un patrón genético predisponente, se evitará la introducción del gluten en la dieta hasta una fecha posterior, en la que se puede llevar a cabo una prueba de provocación y confirmar si el paciente padece la enfermedad.

Como sucedió previamente con el antígeno HLA-B27 y la espondilitis anquilopoyética, la determinación del haplotipo DQA1*0501 y DQB1*0201 podría usarse en la clínica para facilitar el diagnóstico y para prestar más atención a los individuos que lo presenten y tengan circunstancias familiares o personales de riesgo. Se está buscando una técnica genética rápida para usar con facilidad en las familias de los celíacos y se propusieron ya algunas que pueden hacerse con bajo coste y lo que es más importante, algunos autores afirman la posibilidad de realizarla en el plazo de dos horas, incluida la extracción del DNA (41, 42).

Importancia de los receptores de las células T

Las moléculas HLA presentan el antígeno de gliadina a las células T que reciben la información a través de los receptores T (TCR). El repertorio de estas células se regula en el timo fetal. Es posible que en la EC una determinada población autorreactiva de linfocitos T no sea destruida y que luego reaccione con determinadas moléculas HLA unidas a gliadina. Esta hipótesis precisa ser confirmada, pero explicaría por qué ciertos individuos con haplotipo DQA1*0501 y DQB1*0201 no se hacen celíacos aunque ingieran gran cantidad de gluten en la dieta. Esta línea de investigación situaría la EC entre las enfermedades autoinmunes, con una patogenia siempre muy parecida.

En mucosa intestinal de celíacos en actividad se halló una población clonal de linfocitos T CD4+ c8- que presenta un TCR que reconocía específicamente el gluten presentado por moléculas HLA $\alpha 1^*0501 / \beta 1^*0201$ (43). En sangre periférica también se demostraron linfocitos que reconocían la gliadina y tenían un TCR con especificidades diferentes que los de los enfermos no celíacos (44). No obstante parece que en sangre periférica el TCR reconoce gliadina cuando es presentada por una variedad más amplia de molécula DQ y no hay el mismo grado de restricción por la molécula $\alpha 1^*0501 / \beta 1^*0201$ que en linfocitos intestinales (45). Cuando la gliadina que se presenta es fragmentada enzimáticamente, se observa que el residuo reconocido específicamente por los TCR es el de los aminoá-

cidos 31-47, que corresponde con el residuo tóxico (46).

Estos hallazgos tendrían una importancia definitiva en el conocimiento de la patogenia de la EC, pero desgraciadamente la expansión clonal descrita no fue confirmada por otros autores (47).

En conclusión los últimos hallazgos realizados señalan la predisposición genética de la EC y sugieren su naturaleza poligénica. Pensamos que influye un gen del sistema HLA y que además existe otro, que podría ser un gen activador implicado en la respuesta inmunitaria de la EC y en el proceso de presentación de antígenos. Este gen podría estar situado fuera de la región HLA, incluso fuera del cromosoma 6.

BIBLIOGRAFÍA

1. STROBER, W.: *Gluten sensitive enteropathy*. Clin. Gastroenterol 1976; 5: 429-450.
2. ASCHER, H.; KRANTZ, I.; KRISHANSSON, B.: *Increasing incidence of coeliac disease in Sweden*. Arch. Dis. Child. 1991; 66: 608-611.
3. GRODZINSKY, E.; FRANZEN, L.; HED, J.; STROM, M.: *High prevalence of coeliac disease in healthy adults revealed by antigliadin antibodies*. Ann. Allergy 1992; 69: 66-70.
4. DAVIDSON, A. G. F.; BRIDGESS, M. A.: *Coeliac disease: a critical review of aetiology and pathogenesis*. Clin. Chim. Acta 1987; 163: 1-40.
5. MCCRAE, W. M.: *Inheritance of coeliac disease*. J. Med. Genet 1969; 6: 129-131.
6. PEÑA, A. S.; MANN, D. L.; HAGUE, N. E.; HECK, J. A.; VAN LEEUWEN, A.; VAN ROOD, J. J.; STROBER, W.: *Genetic basis of gluten sensitive enteropathy*. Gastroenterology 1978; 75: 230-235.
7. DAUSSET, J.; NENNA, A.: *Presence d'une leucoaglutinine dans le serum d'un cas d'agranulocytose chronique*. C. R. Soc. Biol. 1953; 146: 1539-1541.
8. Owen, M.: *Sistema principal de histocompatibilidad*. En, Roitt, I.; Brostoff, J. Male, D. Inmunología. Salvat 2.ª ed. 1991; 4: 1-4.11.
9. BACH, F. H.; SONDEL, P. H.; SHEEHY, M. J.; WANK, R.; ALER, B. J.; BACH, M. L.: *The complexity of the HL-A system: A PLT analysis*. Histocompatibility testing 1975. Munksgaard. Copenhagen 1975; pp. 576-580.
10. ARNETT, F. C.: *Genes HLA y predisposición a las enfermedades reumáticas*. Hosp. Pract (ed. esp.) 1987; 2: 7-15.
11. GREGENSEN, P. K.: *HLA class II polymorphism: Implications for genetic susceptibility to autoimmune disease*. Lab. Invest. 1989; 61: 5-19.
12. SCHWARTZ, B. D.: *Complejo principal de histocompatibilidad HLA humano*. En, Stites, D., Stobo, J. D.; Wells, J. V. Inmunología Básica y Clínica 6.ª ed. Manual Moderno. Méjico 1988: 46-58.
13. *WHO nomenclature Committee for factors of the HLA system*. Nomenclature for factors of the HLA system, 1991. Immunogenetics 1992; 36: 135-148.
14. ERLICH, H.; BUGAWAN, T.; BEGOVICH, A.; SCHARF, S.: *Analysis of HLA Class II polymorphism using polymerase chain reaction*. Arc. Pathol. Lab. Med. 1993; 117: 482-485.
15. BODMER, J. G.; MARSH, S. G. E.; ALBERT, E.: *Nomenclature for factors of the HLA system, 1989*. Immunol Today 1990; 11: 3-10.
16. SOLLID, L. M.; THORSBY, E.: *HLA susceptibility genes in celiac disease: Genetic mapping and role in pathogenesis*. Gastroenterol 1993; 105: 910-922.
17. MICHÁM DOÑA, A. L.: *El sistema HLA: una revisión para clínicos*. Ann. Med. Intern. 1987; 4: 249-258.

18. JOHANSEN, B. H.; BUUS, S.; VARTDAT, F.; VIKEN, H.; ERIKSE, J. A.; THORSBY, E.; SOLLID, L. M.: *Binding of peptides to HLA-DQ molecules - peptide binding properties of the Disease-Associated HLA-DQ (alpha 1*0501, beta 1*0201) molecule*. Int. Immunol. 1994; 6: 453-461.
19. KAGNOFF, M. F.: *Understanding the molecular basis of coeliac disease*. Gut. 1990; 31: 497-499.
20. McDEVITT, H. O.: *The major histocompatibility complex and disease susceptibility*. En: Wyngaarden, J. B.; Smith, L. H., eds. Cecil textbook of Medicine. Philadelphia: W. B.; Saunders Co 1985: 1877-1883.
21. MAZZILLI, M. C.; FERRANTE, P.; MARIANI, P.; MARTONE, E.; PETRONZELLI, F.; TRIGLIONE, P.; BONAMICO, M.: *A study of Italian pediatric celiac disease patients confirms that the primary HLA association is to the DQ (alpha 1*0501, beta 1*0201) heterodimer*. Hum Immunol 1992; 33: 133-9.
22. MITCHISON, N. A.: *Immuno-inhibitory genes*. Current Biology 1991; 1: 87-88.
23. BJORKMAN, P. J.; SAPER, M. A.; SAMRAOUIL, B.; BENNETT, W. S.; STROMINGER, J. L.; WILEY, D. C.: *Structure of the human class I histocompatibility antigen. HLA-A2*. Nature 1987; 329: 506-512.
24. MARSH, M. N.; BJARNASON, I.; SHAW, J.; ELLIS, A.; BAKER, R.; PETERS, T. S.: *Studies of intestinal lymphoid tissue XIV-HLA status, mucosal morphology, permeability and epithelial lymphocyte populations in first degree relatives of patients with coeliac disease*. Gut 1990; 31: 32-36.
25. MAKI, M.; HOLM, K.; LIPSANEN, V.; HALLSTROM, O.; VIANDER, M.; COLLIN, P.; SAVILAHTI, E.; KOSKIMIES, S.: *Serological markers and HLA genes among healthy first degree relatives of patients with coeliac disease*. Lancet 1991; 338: 1350-1353.
26. HERRERA, M.; CHERTKOFF, L.; PALVECINI, E.; MOTA, A.; GUALA, M. DEL C.; FAINBOIM, L.; SANZ, L.: *Restriction Fragment Length Polymorphism in HLA class II genes of Latin-American caucasian celiac disease patients*. Hum. Immunol. 1989; 26: 272-280.
27. HERRERA, M.; THEILE, GR.; AUGUSTOVSK, FL.; CHERTKOF, L.; FAINBOIM, L.; DEROSA, S. COWAN, E. P.; SATZ, M. L.: *Herrera 1994 Molecular characterization of HLA class II genes in celiac disease patients of latin american caucasian origin*. Tissue Antigens 1994; 43: 83-87.
28. MANNION, A.; STEVENS, F. M.; MCCARTH, C. F.; GRIMESOCARBHAILL, H.; KILLEEN, A. A.: *Extended major histocompatibility complex haplotypes in celiac patients in the west of ireland*. Am. J. Med. Genet, 1993, 45: 373-377.
29. TIGHE, M. R.; HALL, M. A.; CARDI, E.; ASHKENAZI, A.; LANCHBURY, J. S.; CICLITRA, P. J.: *Associations between alleles of the major histocompatibility complex-encoded ABC transporter gene TAP2, HLA class II alleles, and celiac disease susceptibility*. Hum Immunol 1994; 39: 9-16.
30. MORELLINI, M.; TRABACE, S.; MAZZILLI, M. C.; LULLI, P.; CAPPELACCI, S.; BONAMICO, M.; MARGARIT, I.; GANDINI, E.: *A study of HLA class II antigens in an italian paediatric population with coeliac disease*. Disease Markers 1988; 6: 23-28.
31. MANTOVANI, Y.; CORAZZA, G. R.; BRAGLIAN, M.; FRISONI, M.; ZANIBONI, M. G.; GASBARRINI, G.: *Asp57-Negative HLA DQBeta chain and DQA1*0501 allele are essential for the onset of DQw2-Positive and DQw2-Negative coeliac disease*. Clin. Exp. Immunol 1993; 91: 153-156.
32. TIGHE, M.; HALL, M.; BARBADO, M.; CARDI, E. WELSH, K.; CICLITRA, P.: *HLA class II alleles associated with celiac disease susceptibility in a southern european population*. Tissue Antigens 1992; 40: 90-97.
33. MANTOVANI, Y.; CORAZZA, G. R.; FRISON, MI; ZANIBONI, M. G.; BRAGLIANI, M.; VALENTINI, R. A.; BARBONI, P.; LAMBERTINI, A.; GASBARRINI, G.: *HLA-Dp polymorphism in northern italian celiac patients*. Tissue Antigens 1992; 40: 182-186.
34. SOLLID, L. M.; THORSBY, E.: *HLA susceptibility genes in celiac disease: Genetic mapping and role in pathogenesis*. Gastroenterol 1993; 105: 910-922.
35. NIETO, A.; BLANCO, A.; ARRANZ, E., ALONSO FRANCH, M.; GARROTE, J. A.: *Study of HLA-DQA1 alleles in celiac children*. J. Invest Allergol Clin. Immunol (admitido).
36. MAZZILLI, M.; FERRANTE, P.; MARIANI, P.; MARTONE, E.; PETRONZELLI, F.; TRIGLIONE, P.; BONAMICO, M.: *A study of Italian pediatric celiac disease patients confirms that the primary HLA association is to the DQ (A1*0501, B1*0201) heterodimer*. Hum Immunol 1992; 33: 133-139.
37. PLOSKI, R.; EK, J.; THORSBY, E.; SOLLID, L. M.: *On the HLA-DQ (alpha-1*0501, beta-1*0201)-Associated susceptibility in celiac disease- a possible gene dosage effect of DQB1-Asterisk-0201*. Tissue Antigens 1993; 41: 173-177.
38. PETRONZELLI, F.; MULTARI, G.; FERRANTE, P.; BONAMICO, M.; RABUFFO, G.; CAMPEA, L.; MAZZILLI, M. C.: *Different dose effect of HLA-DQ-alpha-beta heterodimers in Insulin-Dependent Diabetes-Mellitus and celiac disease susceptibility*. Hum Immunol 1993; 36: 156-162.
39. CONGIA 1994380. CONGIA, M.; CUCCA, F.; FRAU, F.; LAMPIS, R.; MELIS, L.; CLEMENTE, M. G.; CAO, A.; DEVIRGILIS, S.: *A gene dosage effect of the DQA1*0501/DQB1*0201 allelic combination influences the clinical heterogeneity of celiac disease*. Hum Immunol 1994; 40: 138-142.
40. POWIS, S. H.; ROSENBERG, W. M. C.; HALL, M.; ROCKRIDGE, I.; TONKS, S. A.; IVINSON, A.; CICLITRA, P. J.; JEWELL, D. P.; LANCHBURY, J. S.; BELL, J. I.; TROWSDALE, J.: *TAP1 and TAP2 polymorphism in celiac disease*. Immunogenetics 1993; 38: 345-350.
41. BETTINOTTI, M. D.; KOLEK, A.; BRUNNLER, G.; HAAS, P.; PAUL, M.; HOCHBERGER, M.; BARTOVA, A.; KIMURA, A.; SASAZUKI, T.; ALBERT, E. D.: *Poly-*

- morphism of the 5' flanking region of the HLA-DQA1 gene in coeliac disease.* Eur. J. Immunogenet 1993; 20: 399-407.
42. OLERUP, O.; ALDENER, A.; FOGDELL, A.: *HLA-DQB1 and HLA-DQA1 typing by PCR amplification with Sequence-Specific primers (PCR-SSP) in 2 hours.* Tissue Antigens 1993; 41: 119-134.
43. LUNDIN, K. E. A.; SCOT, H.; HANSEN, T.; PAULSEN, G.; HALSTENSEN, T. S.; FAUSA, O.; THORSBY, E.; SOLLID, L. M.: *Gliadin-Specific, HLA-DQ (alpha-1-Asterisk-0501, beta-1-Asterisk-0201) restricted T-Cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients.* J. Exp. Med. 1993; 178: 187-196.
44. FRANCO, A.; APPELLA, E.; KAGNOFF, M. F.; CHOWERS, Y.; SAKAGUCHI, K.; GREY, H. M.; SETTE, A.: *Peripheral T cell response to A-gliadin in celiac disease-differential processing and presentation capacities of Epstein-Barr-Transformed b cells and fibroblasts.* Clin Immunol Immunopathol 1994; 71: 75-81.
45. GJERTSEN, H. A.; SOLLID, L. M.; EK, J.; THORSBY, E.; LUNDI, K. E. A.: *T cells from the peripheral blood of coeliac disease patients recognize gluten antigens when presented by HLA-DR, -DQ, or -DP molecules.* Scand J. Immunol 1994; 39: 567-574.
46. GJERTSEN, H. A.; LUNDIN, K. E. A.; SOLLID, L. M.; ERIKSEN, J. A. J.; THORSBY, E.: *T. cells recognize a peptide derived from alpha-gliadin presented by the celiac disease-associated HLA-DQ (alpha 1*0501, beta 1*0201) heterodimer.* Hum Immunol 1994; 39: 243-252.
47. DELIBERO, G.; ROCCI, M. P.; CASORAT, GI.; GIACHINO, C.; ODERDA, G.; TAVASSOLI, K.; MIGONE, N.: *T-Cell receptor herogeneity in gammadelta T-Cell clones from intestinal biopsies of patients with celiac disease.* Eur. J. Immunol. 1993; 23: 499-504.

Petición de separatas:

PROF. ALFREDO BLANCO QUIRÓS
 Area de Pediatría. Facultad de Medicina
 c./ Ramón y Cajal, 5
 47005 VALLADOLID